

SVERIGE

(19) SE


**PATENT- OCH  
REGISTRERINGSVERKET**
**PATENTSKRIFT**

(12)

(13)

C2

(11) 505 703

 Internationell klass <sup>6</sup>  
 C08G 18/10, 18/32, A61L 27/00

1997-10-02

(45) Patent meddelat	1997-09-29	(21) Patentansöknings- nummer	9504495-4
(41) Ansökan allmänt tillgänglig	1997-06-16		
(22) Patentansökan inkom	1995-12-15	Ansökan inkommen som:	
(24) Löpdag	1995-12-15	<input checked="" type="checkbox"/>	svensk patentansökan
(62) Stamansökans nummer		<input type="checkbox"/>	fullföljd internationell patentansökan med nummer
(86) Internationell ingivningsdag		<input type="checkbox"/>	omvandlad europeisk patentansökan med nummer
(86) Ingivningsdag för ansökan om europeisk patent			
(83) Deposition av mikroorganism			
(30) Prioritetsuppgifter			

Å 15/12

BEST AVAILABLE COPY

- (73) PATENTHAVARE Polyrand AB, Ryetvägen 5 436 55 Hovås SE  
 (72) UPPFINNARE Per Flodin, Hovås SE  
 (74) OMBUD Albihn West AB  
 (54) BENÄMNING Linjär blockpolymer innefattande urea- och uretangerupper,  
 förfarande för framställning av linjära blockpolymerer samt  
 användning av blockpolymererna som implantat  
 (56) ANFÖRDA PUBLIKATIONER: - - -  
 (57) SAMMANDRAG:

Föreliggande uppfinning avser en linjär blockpolymer som är särskilt lämplig för användning som implantat i människor eller djur, exempelvis som ledband. Blockpolymeren innefattar urea- och uretangerupper och har en molekylvikt av minst  $10^4$  Dalton, företrädesvis minst  $10^5$  Dalton och den innefattar även primära  $\text{NH}_2$ - och/eller  $\text{OH}$ -ändgrupper, som kan vara ersatta med exempelvis monoaminer, såsom butylamin eller etylamin.

Uppfinningen innefattar förutom användningen av blockpolymeren som implantat i biologisk miljö även ett förfarande för framställning av denna, vilket förfarande utmärkes av att en prepolymer med två isocyanatändgrupper per molekyl kedjeförlängs med en alifatisk eller aromatisk diamin med ett molförhållande  $\text{NH}_2/\text{NCO}$  av 0,95 till 1,05.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

5

1

10

## TEKNISKT OMRÅDE:

Föreliggande uppfinning hänför sig till en linjär blockpolymer som innefattar urea- och uretangrupper och som har en hög molekylvikt och lämpar sig som implantat i levande varelser såsom människor och djur. Uppfinningen innefattar även ett förfarande för framställning av blockpolymeren ifråga samt användning av denna som implantat exempelvis som implantat i form av ledband.

20

## TEKNIKENS STÅNDPUNKT:

Vid skador på människokroppen eller hos djur eller som följd av någon sjukdom måste ofta ett skadat organ ersättas temporärt eller permanent med något sorts implantat. En förutsättning för att ett sådant implantat skall kunna sättas in är att det, för det första, har sådana egenskaper t.ex. styrka att det kan ersätta det skadade organets funktioner och, för det andra, att det är biokompatibelt d.v.s. att kroppen inte förgiftas eller på annat sätt tar skada av implantatet. Olika material såsom rent titan och vissa sorters plaster har visat sig ha dessa egenskaper och används redan i stor utsträckning. Även andra material är kända i detta sammanhang.

35

40

De metalliska implantaten, såsom titan och vissa stålsorter, utmärker sig genom sin stora hållfasthet och har därför kommit till användning exempelvis som tandproteser eller för lagning av benbrott etc. Inopererade reservoarbehållare för mediciner som skall doseras i små mängder under längre tid är företrädesvis

gjorda av titan. Olika former av rör som kan ersätta blodådror eller dränera ut någon kroppsvätska har kommit till användning och dessa är vanligen gjorda av termoplast. De kan komma till användning både temporärt och permanent.

#### TEKNISKT PROBLEM:

Vissa implantat, såsom ett implantat för ersättning eller stödjande av ett ledband, måste både ha en viss draghållfasthet och ha anpassad töjning. Det är dessutom nödvändigt för ett sådant implantat att det också är biokompatibelt och det är även önskvärt att implantatet kan befrämja tillväxten av det skadade naturliga ledbandet samtidigt som implantatet i många fall bör vara biologiskt nedbrytbart så att det efterhand försvinner och det återbildade ledbandet tar över sin funktion igen.

#### LÖSNINGEN:

Enligt föreliggande uppfinning har man löst de ovannämnda problemen och åstadkommit ett implantat under användning av en ny linjär blockpolymer med en molekylvikt av minst  $10^4$  Dalton, företrädesvis minst  $10^5$  Dalton innefattande urea- och uretangerupper samt estergrupper på sådant avstånd från varandra att efter hydrolys av desamma fragment uppkommer som är så små att de kan utsöndras ur en människokropp och ytterligare innefattande primära  $\text{NH}_2$ - och/eller  $\text{OH}$ -ändgrupper, som kan vara ersatta med exempelvis monoaminer, såsom butylamin eller etylamin.

Enligt uppfinningen bör den linjära blockpolymeren ha minst lika många eller fler ureagrupper än uretangerupper.

Den linjära blockpolymeren enligt föreliggande uppfinning kan i kedjan även innehålla sådana grupper som polytetrametylenoxid, polyetylenoxid, polykaprolakton, polyetylenglykoladipat, toluen, difenylmetan, hexa-

5 metylen, tetrametylen, naftylen, glycerinmonoallyleter, trimetylolpropanmonoallyleter, glycerinmonoglycidyleter, dimetylolpropionsyrametylester, dimetylolpropionsyrbrombutylester, estrar av monokarboximetyletrar av glycerin, och trimetylolpropan samt ytterligare andra grupper som modifierar blockpolymerens egenskaper.

10 Uppfinningen innefattar även ett förfarande för framställning av linjära blockpolymerer och det kännetecknas av att en prepolymer med två isocyanatändgrupper per molekyl kedjeförlängs med en alifatisk eller aromatisk diamin med ett molförhållande  $\text{NH}_2/\text{NCO}$  av 0,95 - 1,05, företrädesvis 0,98 - 1,02.

15 Enligt uppfinningen kan prepolymeren lämpligen framställas genom att en diol förses med två isocyanatändgrupper per molekyl. Prepolymeren kan utgöras av en blandning av prepolymerer med olika sammansättning.

20 Enligt uppfinningen är det lämpligt att diolen utgöres av en polyesterdiol t.ex. polydietylenglykoladipatdiol, polykapro-laktondioli eller polyetylenglykoladipatdiol, eller en polyeterdiol som polytetrametylenoxiddiol, polyetylenoxiddiol, eller en monodioli som glycerinmonoallyleter, trimetylolpropanmonoallyleter, glycerinmonoglycidyleter, dimetylolpropionsyrametylester, dimetylolpropionsyrbrombutylester, estrar av monokarboximetyletrar av glycerin, trimetylolpropan, m.fl. och den isocyanattillförande föreningen utgöres lämpligen av 4,4'-difenylmetandiisocyanat, toluylendiisocyanat, hexametylen-diisocyanat, tetrametylendiisocyanat, naftylendiisocyanat m.fl. Diolen kan även utgöras av blandningar av dioler.

35 Enligt uppfinningen är det lämpligt att diaminen utgöres av primära diaminer, företrädesvis etylendiamin eller 1,3-diamiopropan eller hydrolyserbara diaminer, t.ex. 1,3-

propandiol-bis-p-aminobensoat eller etylenglykol-bis-diaminoacetat.

5 Molekylvikten och dess fördelning kan enligt uppfinningen regleras genom stökiometrin, men främst genom tillsats av små mängder monoamin, t.ex. butylamin eller etanolamin.

10 Förfarandet enligt uppfinningen innefattar även att inbyggda grupper i kedjan modifieras genom reaktion med fysiologiskt aktiva substanser.

De grupper, som enligt uppfinningen modifieras, utgöres lämpligen av glycerinmonoallyleter, trimetylolpropanmonoallyleter, glycerinmonoglycidyleter, dimetylolpropionsyrametylester och dimetylolpropionsyrbrombutylester.

Den linjära blockpolymeren enligt uppfinningen är användbar som material i implantat i människor och djur.

20 Vid användning av blockpolymeren som implantat utgör implantatet lämpligen ett implantat för ledband, senor, hud eller brosk.

25 Det är enligt uppfinningen lämpligt att då polymeren användes som implantat den föreligger i fiber- eller trådform som är stickat eller vävt.

30 Enligt uppfinningen är det lämpligt att blockpolymeren med hjälp av sina  $\text{NH}_2$ - eller  $\text{OH}$ -ändgrupper används för kovalent bindning av tillväxtfrämjande grupper.  $\text{OH}$ -grupperna kan erhållas genom att exempelvis etanolamin används som kedjestoppare.

#### DETALJERAD BESKRIVNING:

35 Blockpolymerer eller blockkopolymerer definieras som kopolymerer, i vilka ingående monomerer förekommer som mer

eller mindre långa sekvenser eller block, som är linjärt förenade med varann till molekyler med hög molekulvikt ( $>10^4$  Dalton). Det senare är viktigt för de mekaniska egenskaperna och nödvändigt för att fibrer och film skall kunna bildas.

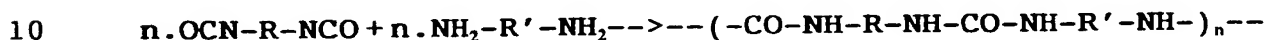
En fördel med blockpolymerer är att egenskaper karakteristiska för flera homopolymerer kan byggas in i en och samma molekyl. På så sätt kan inkompatibla polymerer fås att samverka i ett material och till synes oförenliga egenskaper kombineras. Således kan reaktiva sidogrunder införas. Vidare kan t.ex. hydrolyserbara block införas som efter hydrolys ger fragment av polymerer små nog att utsöndras ur kroppen.

Ett vanligt sätt att beskriva blockpolymerer är som följer. Monomeren A bildar blocket A-A-A-A-A..., kallat polyA eller pA, och monomeren B bildar blocket B-B-B-B..., polyB eller pB. De förenas till -A-A-A-A-B-B-B- eller pA-pB i framställningsprocessen. Vanliga blockpolymertyper är diblock-, triblock- och multiblockpolymerer. I förevarande uppfinning är multiblocktypen den aktuella. Den skrivs pA-pB-pA-pB-pA-pB... där blocktyperna alternerar. Genom partiellt utbyte av blocktyperna kan varianter framställas, som införlivar ytterligare egenskaper i polymeren. Uppfinningen avser framställning av sådana i vilka den tredje komponenten (och eventuellt en fjärde) slumpvis ersätter ett av blocken, t.ex. pB.

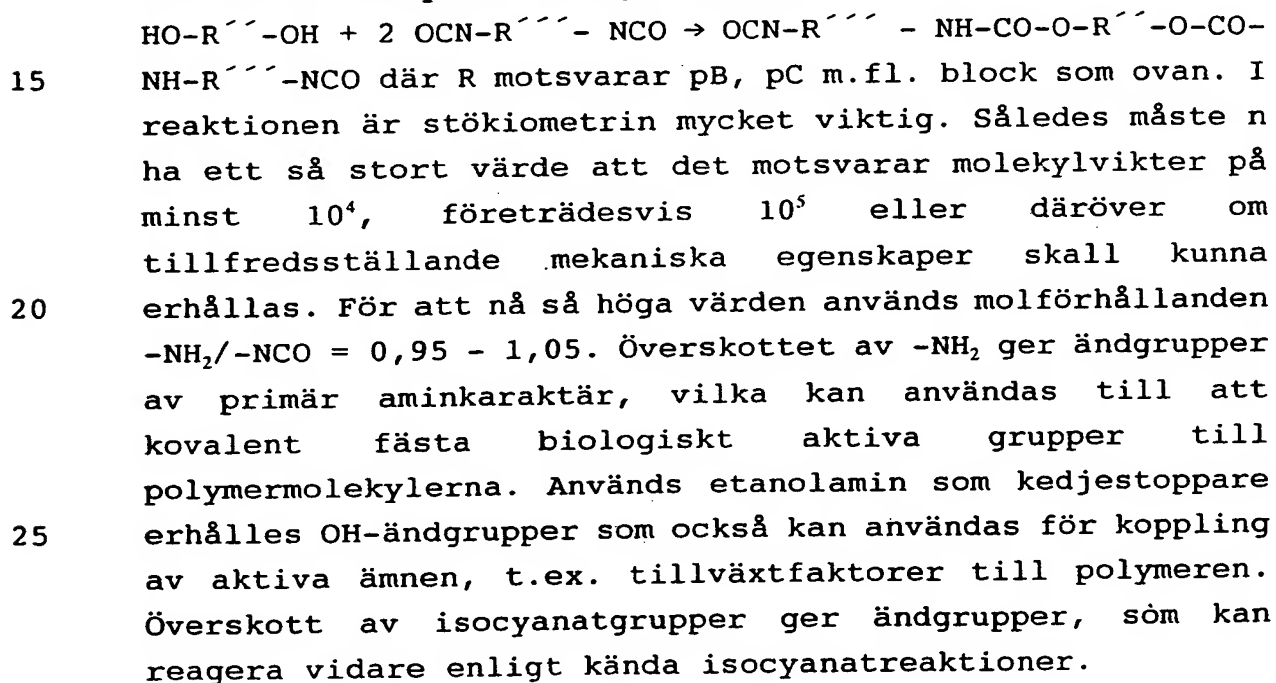
I uppfinningen används isocyanatkemi för att syntetisera blockpolymererna som kommer att bli av typen polyuretanurea då polymerkedjan innehåller såväl uretan- som ureagrupper. Båda bildar vätebindningar intermolekylärt, vilket ger de sammanhållande krafter som behövs för att hålla samman molekylerna till ett material. Särskilt starka intermolekylära krafter erhålls av ureagrupperna speciellt

när flera grupper ges möjlighet att samverka. Av den anledningen växer de kohesiva krafterna starkt när mängden av ureablock ökar.

5 I fortsättningen betecknas polyureablocken med pA, och de övriga pB, pC osv. I vanliga fall bildas de vid kedjeförlängningen då isocyanatgruppsterminerade prepolymerer sammankopplas med diaminer enligt formeln



där OCN-R-NCO är ett uretandiisocyanat bildat av en diol och ett diisocyanat enligt formeln



30 Önskas bättre mekaniska egenskaper via fler och/eller längre ureablock kan det åstadkommas på bl.a. följande två sätt:

35 1. I kedjeförlängningsreaktionen tillsätts ytterligare diisocyanat och motsvarande mängd diamin. Försiktighet måste iakttas vid ökningen av den genomsnittliga längden av



ureablocken då gelbildning till osmältbar gel kan erhållas redan vid måttlig längdökning.

- 5        2. En isocyanatgruppsterminerad prepolymer innehållande ureagrupper sätts till i samband med kedjeförlängningen. Prepolymeren måste vara löst i reaktionsblandningen vid kedjeförlängningsreaktionens början.

10       Som kedjeförlängare används företrädesvis primära diaminer, som kan vara alifatiska eller aromatiska. Primära alifatiska diaminer ger mycket hög reaktionshastighet, vilket kan förorsaka inhomogena reaktioner och därmed ojäm produkt. Reaktionshastigheten kan modifieras genom användning av aromatiska aminer, vars struktur spelar stor  
15       roll för reaktiviteten, eller genom att tillsätta något med amin- och/eller isocyanatgrupperna samverkande ämne såsom aceton, oximer o.d. Betydande möjligheter att styra reaktiviteten finns följaktligen.

20       Kedjeförlängningen kan även ske i lösningsmedel som löser utgångsprodukterna, men inte polymeren. Produkten faller ut t.ex. som pulver och kan då utvinnas genom filtrering.

25       Polyureablocken pA kallas ofta "hårda" då de svarar för materialens kohesion, som är en funktion av halten och längden av dem. På motsvarande sätt kallas pB ofta "mjuka" block då de ger materialen töjbarhet och elasticitet. I kända i stor skala tillverkade material utgörs de av  
30       polytetrametylenoxiddiol. Andra exempel är polyetylenoxiddiol, polykaprolaktondiol, polyetylenglykol-adipatdiol m.fl. Samtliga har hydroxyländgrupper och omvandlas till prepolymer genom reaktion med diisocyanat enligt formeln:

35        $2x \text{ OCN-R-NCO} + \text{HO-R'OH} \rightarrow \text{OCN-R-NHCO-O-R'-O-CO-NH-R-NCO}$

I formeln har två mol diisocyanat per mol diol angivits. Det ger den kortast möjliga prepolymeren. Önskas längre kan mindre än två mol diisocyanat per mol diol användas enligt från polymerkemin kända relationer. Vid reaktionen bildas  
5 *uretan*grupper. Den kan utföras vid förhöjd temperatur (60-80°C) eller vid lägre temperatur i närvaro av katalysator. Alltför höga temperaturer (>90°C) måste undvikas för att minimera oönskade sidoreaktioner t.ex. di- eller trimerisering av isocyanatet.

10

De i uppfinningen använda isocyanaterna måste vara bifunktionella för att de bildade polymererna skall vara linjära och kunna bilda fiber och film. Företrädesvis skall halten bifunktionella molekyler vara större än 99%. Består  
15 föroreningarna av ämnen, som inte deltar i reaktionen, kan något lägre isocyanathalt tolereras. Finns monoisocyanater åstadkommer de terminering av molekylerna. Finns isocyanater med tre eller flera isocyanatgrupper bildas grenade molekyler eller nätverkspolymerer, som inte kan  
20 spinnas till fiber eller bilda film. Bland användbara isocyanater märks toluylendiisocyanat (TDI), difenylmetan-4,4'-diisocyanat (MDI), hexametylendiisocyanat (HDI), tetrametylendiisocyanat, naftylendiisocyanat m.fl.

25

På motsvarande sätt som beskrivits ovan kan prepolymerer för andra funktionella block (pC, pD etc.) framställas. I princip kan varje diol, som inte innehåller andra med isocyanat reagerande grupper än hydroxylgrupper, användas. Exempel på sådana är glycerinmonoallyleter,  
30 trimetylolpropanmonoallyleter, glycerinmonoglycidyleter, dimetylolpropionsyrametylester, dimetylolpropionsyra-brombutylester, estrar av monokarboximetyletrar av glycerin, trimetylolpropan och många fler. De nämnda antingen har eller kan med kända metoder omvandlas till  
35 epoxigrupper, som i sin tur efter kedjeförlängningen kan reageras på en mångfald sätt för att underlätta bindning

till biologiskt aktiva grupper såsom tillväxtbefrämjande peptider.

5 Kedjeförlängningsreaktionen utföres lämpligen i lösning för att minska reaktionshastigheten, viskositeten och gelbildningstendensen. Som lösningsmedel används dimetylformamid, dimetylacetamid, dimetylsulfoxid eller ett liknande polärt lösningsmedel. Den erhållna lösningen kan användas som dop för fiberspinning direkt eller efter  
10 modifiering.

Alternativt kan som ovan nämnts kedjeförlängningen utföras i ett medel som löser utgångsprodukterna, men i vilket polymeren är olöslig. Produkten löses i detta fall i  
15 lösningsmedel före spinning, som tillgår på samma sätt som ovan.

Spinningen kan utföras antingen som torrspinning eller som våtspinning enligt i och för sig kända metoder. Med den  
20 senare metoden förs dopen via spinndysa ned i vatten. I samband med koaguleringen kan fiberknippet sträckas till önskad sträckningsgrad, varpå tråden lindas upp under samtidig snoddning.

25 På analogt sätt kan film framställas genom gjutning på vals, koagulering, sträckning och upplindning. Den sträckta filmen kan sedan skäras till fiberliknande strimlor.

#### EXEMPEL 1

30 Polydietylenglykoladipatdiol med medelmolekylvikten 560 torkades i vakuum i 16 timmar. I en trehalsad kolv med termometer och omrörare smältes 90,78 g kristallin 4,4'-difenylmetandiisocyanat (MDI) och därefter tillsattes 99,86 g polydietylenglykoladipatdiol med medelmolekylvikten  
35 560 droppvis under uppvärmning. Reaktionstemperaturen hölls genom kylning mellan 80 och 90°C. Efter fyra timmar var

reaktionen färdig. Isocyanathalten bestämdes titrimetriskt och var 1,22.

5 Den erhållna prepolymeren (27,81 g) löstes i dimetylformamid till en koncentration av 20 %. Den kedjeförlängdes med ett ringa överskott etylendiamin (1,05 g) vid rumstemperatur under möjligast effektiv omrörning. Reaktionen var färdig några minuter efter fullbordad tillsats.

10

Film framställdes genom att lösningen breddes ut på en glasplatta och lösningsmedlet avdunstades i torkskåp. Den erhållna filmen var flexibel och mekaniskt stark även i fuktig atmosfär.

15

Lösningen våtspans genom extrudering genom en spinndysa med 50 hål med diametern 80  $\mu\text{m}$  i ett vattenbad. Det erhållna fiberknippet (tråden) sträcktes 5 ggr i ett påföljande vattenbad och lindades upp på en bobbin. Efter sköljning i vatten i två dygn och torkning mättes hållfastheten i dragprovare till 1,6 N och brottöjningen var 70 %. Av fibrerna vävdes band, som opererades in i kaninknän.

20

25

#### EXEMPEL 2

102,2 g av en polykaprolaktondiol med medelmolekylvikten 2000 droppades ned i 17,19 g hexametylendiisocyanat vid en temperatur av 80-90°C under tre timmar. 42,1 g av produkten, som hade ett isocyanattal av 0,78, löstes till 25% lösning i dimetylformamid. Lösningen kylades till 0°C och reagerades under kraftig omrörning med 0,96 g etylendiamin och 0,039 g etanolamin. Reaktionen var praktiskt taget momentan.

30

35

Efter spädning med dimetylformamid till 15% koncentration och tillsats av 12 g LiCl erhöles en klar lösning, som

våtspanss i vatten genom en dysa med 50 hål med diametern 80  $\mu$ m, sträcktes sex gånger och lindades upp på en bobbin. Efter tvättning i vatten hade tråden en brottstyrka av 1,18 N och en brottöjning av 80%.

5

**EXEMPEL 3**

118 g torr polykaprolakton med medelmolekylvikt 530 droppades ned i 11,32 g difenylmetandiisocyanat (MDI) medan temperaturen hölls vid 70-80°C i 2 timmar. Av den bildade prepolymeren (isocyanattal 1,98) löstes 16,13 g i dimetylsulfoxid (DMSO) till en 15% lösning och 0,95 g etylendiamin och 0,04 g etanolamin lösta i DMSO tillsattes vid 20°C. Lösningen, som snabbt blev högviskös, rördes om i en timma, varefter den våtspanss på sätt som i exempel 1. Den erhållna tråden hade brottstyrkan 1,1 N och brottöjningen var 22 %. Tråden hade textalet 7.

**EXEMPEL 4**

98,78 g torr polykaprolakton med medelmolekylvikt 1250 droppades ned i 39,51 g MDI under 3 tim medan temperaturen hölls vid 70-80°C. Av prepolymeren, som hade isocyanattalet 1,2, löstes 30,48 g i aceton och 1,13 g etylendiamin tillsattes under kraftig omrörning vid 20°C. En vit, pulveraktig produkt bildades, som kunde lösas i DMF + LiCl och våtspinnas till tråd. Brottspänningen var 2,18 N och brottöjningen 175 %.

**EXEMPEL 5**

En prepolymer framställdes av 47,58 g poly(1,4-butandioladipat) med medelmolekylvikten 600 och 90,2 g MDI genom neddroppning av den torra polyestern i det smälta isocyanatet under två timmar medan temperaturen hölls vid 70-80°C. Isocyanattalet för den färdiga prepolymeren var 1,61.

35

Av prepolymeren vägdes 29,78 g in och löstes till 30% lösning i dimetylsulfoxid (DMSO). 7,72 g 1,3-propandiol-bis-p-aminobensoat tillsattes och kedjeförlängning utfördes vid 100°C under 22 timmar under omrörning. En klar lösning  
5 erhölls som kunde spinnas till fiber med metoden i exempel 1. Tråden sträcktes 4 gånger. Brottspänningen var 0,8 N och brottöjningen 200 %.

#### EXEMPEL 6

10 Av en prepolymer av dietylenglykoladipat med molekyylvikten 375 och MDI blandades 17,02 g med 6,12 g av en annan prepolymer gjord av 3-allyloxi-1,2-propandiol och MDI (motförhållande 1:2) genom upplösning i DMSO. Isocyanattalet uppmättes till 2.52 mmol/g. Kedjeförlängning  
15 utfördes vid rumstemperatur med 2,17 g 1,2-diaminpropan innehållande 0,07 g etanolamin lösta i en blandning av 3,5 g aceton och 30 g DMSO. En högviskös lösning erhölls, som måste spädas till 15% torrhalt för att möjliggöra spinning. Lösningen våtspanns genom en dysa med 60 hål (diameter 80  
20 mm) ned i vatten vid 80°C. Tråden sträcktes 6 ggr i vatten vid 80°C. Den erhållna tråden hade titern 3 Tex och specifika brottstyrkan 0,17 N/Tex.

#### EXEMPEL 7

25 Av prepolymeren i Ex 3 avvattnades 22 g i vakuum vid 100°C. 6,5 g 1,3-propandiol-bis-p-aminobensoat smältes i värmeskåp vid 140°C och blandades med den varma prepolymeren. Blandningen hälldes i en cylindrisk form som förvarades i värmeskåp vid 100°C i 18 timmar. Den bildade cylindriska  
30 formkroppen var gulfärgad och hade hårdheten 72 på Shore D-skalan.

#### EXEMPEL 8

En prepolymer framställdes av polykaprolakton med  
35 molekylvikt 530 och dicyklohexylmetandiisocyanat (H12 MDI) i molförhållandet 1:2. Av denna prepolymer löstes 27 g i

122,4 g DMF och 1,9 g 1,3-diaminopropan löst i 41 g DMF tillsattes vid rumstemperatur. Efter färdig reaktion våtspans lösningen som i Ex. 1 och sträcktes 5 ggr. Den specifika hållfastheten befanns vara 0,20 N/Text.

5

**EXEMPEL 9**

Polymeren i Ex. 6 reagerades med överskott (jämfört med de allyliska dubbelbindningarna i polymeren) av merkaptoetanol med azo-bis-isobutyronitril som katalysator. Härvid bildades en addukt med från polymerkedjan utstickande hydroxylgrupper. Efter utfällning i vatten och tvättning med vatten och DMSO löstes polymeren i DMSO och reagerades med peptiden glycyl-histidyl-lysin (GHK) under inverkan av dicyklohexylkarbodiimid. Efter reaktionen gjöts film, som tvättades med destillerat vatten, kontaktades med en lösning av koppar(II) sulfat i vatten samt tvättades i destillerat vatten tills kopparjoner inte kunde påvisas i vattnet. Vävnadsodling av kondrocyter på en så framställd film uppvisade en starkt förhöjd tillväxttakt jämfört med obehandlad kontrollfilm.

Polymererna enligt uppfinningen kan fragmenteras i biologisk omgivning och de kan kopplas till tillväxtfrämjande grupper. De är film- och fiberbildande och har mekaniska egenskaper tillräckliga för framställning av vävda eller flätade band användbara som ledbandsproteser.

Som ovan sagts kan polymererna enligt uppfinningen användas för temporära implantat. Dessa kopplas på lämpligt kirurgiskt sätt ihop med den skadade kroppsdel, t.ex. ledbandet varefter den skadade kroppsdel kan växa fram och läkas under skydd och assistans av implantatet. Detta kan efter att läkningen är fullbordad tas bort eller det kan under läkningen fragmenteras och utsöndras ur kroppen.

505 703

14

Uppfinningen är inte begränsad till de ovan angivna utföringsformerna utan den kan varieras på olika sätt inom patentkravens ram.



## PATENTKRAV

5

1. Linjär blockpolymer med en molekylvikt av minst  $10^4$  Dalton, företrädesvis minst  $10^5$  Dalton innefattande urea- och uretangerupper samt estergrupper på sådant avstånd från varandra att efter hydrolys av desamma fragment uppkommer som är så små att de kan utsöndras ur en människokropp och ytterligare innefattande primära  $\text{NH}_2$ - och/eller  $\text{OH}$ -ändgrupper, som kan vara ersatta med exempelvis monoaminer, såsom butylamin eller etylamin.

10

15

2. Linjär blockpolymer enligt kravet 1 k ä n n e t e c k n a d a v att ureagrupperna är lika med eller överväger i antal över uretangerupperna.

20

25

3. Linjär blockpolymer enligt något av kraven 1 eller 2 k ä n n e t e c k n a d av att den i kedjan även innehåller grupper härledda från polytetrametylenoxid, polyetylenoxid, polykaprolakton, polyetylenglykoladipat, toluylen, difenylmetan, hexametylen, tetrametylen, naftylen, glycerinmonoallyleter, trimetylolpropanmonallyleter, glycerinmonoglycidyleter, dimetylolpropionsyrametylester, dimetylolpropionsyrabrombutylester, estrar av monokarboximetyltrar av glycerin och trimetylolpropan samt ytterligare andra grupper som modifierar blockpolymerens egenskaper.

30

35

4. Förfarande för framställning av linjära blockpolymerer enligt något av kraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t av att en prepolymer med två isocyanatändgrupper per molekyl kedjeförlängs med en alifatisk eller aromatisk diamin med ett molförhållande  $\text{NH}_2/\text{NCO}$  av 0,95 - 1,05, företrädesvis 0,98 - 1,02.

5. Förfarande enligt kravet 4 k ä n n e t e c k n a t av att prepolymeren framställas genom att en diol förses med två isocyanatändgrupper per molekyl.
- 5 6. Förfarande enligt kravet 5 k ä n n e t e c k n a t av att diolen utgöres av en polyesterdiol t.ex. polykaprolaktondiol, polydietylenglykoladipatdiol eller polytetrametylen-oxiddiol, polyetylenoxiddiol, polyetylenglykoladipatdiol, glycerinmonoallylester, trimetylolpropanmonoallylester, glycerinmonoglycidylester, 10 dimetylolpropionsyrametylester, dimetylolpropionsyrabrombutylester, estrar av mono-karboximetyleter av glycerin och trimetylolpropan och den isocyanattillförande föreningen av 4,4'-difenylmetan-diisocyanat, 15 toluylendiisocyanat, hexametylendiisocyanat, tetrametylendiisocyanat och naftylen-diisocyanat.
7. Förfarande enligt något av kraven 4-6 k ä n n e - t e c k n a t av att diaminen utgöres av primära diaminer 20 företrädesvis etylendiamin eller hydrolyserbara diaminer, t.ex. DMAB eller etylenglykolbisglycinesterdiamin.
8. Förfarande enligt något av kraven 1-7, k ä n n e - t e c k n a t av att molekyllvikten och dess fördelning 25 regleras genom stökiometrin eller genom tillsats av små mängder monoamin, t.ex. butylamin eller etanolamin.
9. Förfarande enligt något av kraven 1-8 k ä n n e - t e c k n a t av att inbyggda grupper i kedjan modifieras 30 genom reaktion med fysiologiskt aktiva substanser.
10. Förfarande enligt kravet 9, k ä n n e t e c k n a t av att grupperna utgöres av glycerinmonoallylester, trimetylolpropanmonoallylester, glycerinmonoallylester, 35 dimetylolpropionsyrametylester, dimetylolpropionsyrabrombutylester.

11. Användning av den linjära blockpolymeren enligt något av kraven 1-3 som material i implantat i människor och djur.

5 12. Användning enligt kravet 11 k ä n n e t e c k n a d av att blockpolymeren ingår i eller utgör ett implantat för ledband, senor hud eller brosk.

10 13. Användning enligt något av kraven 11 eller 12 k ä n n e t e c k n a d av att blockpolymeren föreligger i fiber- eller trådform och är stickad eller vävd.

15 14. Användning enligt något av kraven 11-13 k ä n n e - t e c k n a d av att blockpolymerens  $\text{NH}_2$ - eller  $\text{OH}$ -ändgrupper använts för kovalent bildning av tillväxtbefrämjande grupper.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**